

SÜKSİNİLKOLİN BRADİKARDİSİNİN PANKURONİUM İLE ÖNLENMESİ

Melek Tulunay*

Oya Özatamer*

İlhami Telli*

Handan Cuhruk**

Anestezi uygulaması sırasında kas gevşeticilerinin kullanılması giderek yaygınlaşmaktadır. Bugün özellikle kısa süreli cerrahi girişimlerde en fazla tercih edilen kas gevşeticilerinden biri süksinilkolinidir. Kullanımını arttıran pekçok klinik avantaja sahip olmasına karşın, süksinilkolinin bazı tehlikeli etkileri de mevcuttur. Bunlar arasında kalp hızı ve ritminde meydana getirdiği değişiklikler ile arasıra ortaya çıkardığı hemodinamik kriz sayılabilir (3,10,14). Kalp hızında meydana gelen değişikliklerden en önemlisi «ikinci doz bradikardisi» olarak bilinen, genellikle tekrarlanan dozlardan sonra ortaya çıkan ve bazan asistoliye kadar gidebilen ciddi bradikardidir (3,5,7,14). Kalp ritminde meydana gelen değişiklikler arasında ise, nodal ritm, ventriküler prematüre kontraksiyonlar, ventriküler takikardi ve ventriküler fibrilasyon sayılabilir (3). Kalp ritminde meydana gelen değişiklikler daha ziyade çocuklarda, üremik veya tetanuslu hastalarda, yanıklılarda, ağır travma geçirenler ve paraplejiklerde görülmesine karşın, kalp hızında meydana gelen değişiklikler yukarıda sayılan patolojik durumların bulunmadığı, kardiyovasküler sistemleri normal kimselerde bile ortaya çıkmaktadır.

Kalp hızı ve ritminde süksinilkoline bağlı olarak meydana gelen bu değişikliklerin, atropin veya süksinilkolinden önce düşük dozlarda non-depolarizan ajanların verilmesi ile ortadan kaldırılabileceği bildirilmektedir (6,7).

Bu çalışma, tiyopental-nötrözoksit-halotan anestezisi sırasında süksinilkolinden önce küçük dozlarda pankuronium verilmesinin, süksinilkolin bradikardi ve aritmisini önlemede etkin olup olmadığını saptamak amacı ile yapılmıştır.

* A. Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

** A. Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışma, Genel Cerrahi Anabilim Dalında değişik cerrahi girişimler geçiren, kardiyovasküler ve pulmoner sistemlerinde patolojileri olmayan 60 erişkin hasta üzerinde yapıldı. Hastaların 24 ü kadın 36 sı erkek olup, en genci 14, en yaşlısı 82 yaşlarında idi.

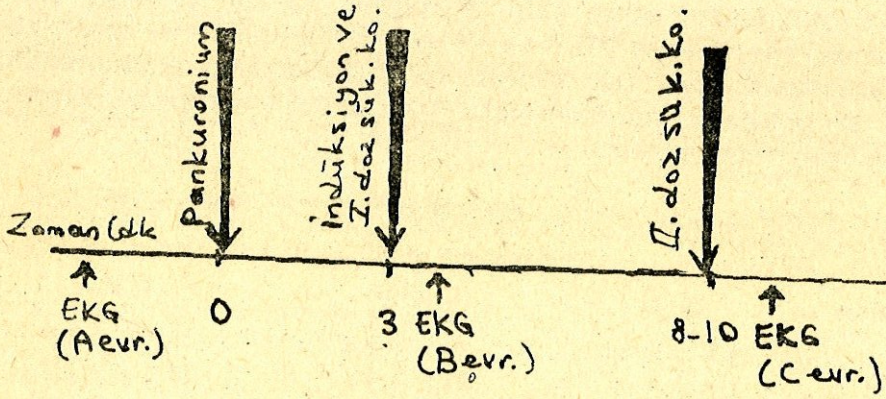
Hastalar onar kişilik altı gruba ayrıldı. I. Grup kontrol grubunu, diğerleri ise, sırası ile 0.008, 0.009, 0.01, 0.02 ve 0.03 mg/kg dozlarında pankuronium verilen II, III, IV, V ve VI. grupları oluşturmaktaydı.

Cerrahi girişimden 45 dakika önce bütün hastalara intramüsküler olarak 10 mg diazem ve 0.5 mg atropin ile premedikasyon yapıldı. Hastalar ameliyat masasına alındıklarında kalp hızı ve ritmini sürekli olarak izlemek ve gerektiğinde EKG çekmek amacı ile üzerine yazdırıcı monte edilmiş bir kardiyoskopa bağlandı. II. derivasyon sürekli olarak izlendi. Kalp hızı EKG den hesaplanarak saptandı.

Kontrol grubunun dışında kalan gruplara, indüksiyondan önce bulundukları gruplara göre hesaplanan miktarlarda pankuronium intravenöz olarak yapıldı. Pankuroniumdan üç dakika sonra 300-500 mg tiyopental ve 100 mg süksinilkolin ile indüksiyon yapıldı. Tüm hastalar indüksiyondan hemen önce, solunum güçlüğü, rahatsızlık hissi, göz kapaklarında ağırlaşma, bulanık görme gibi pankuroniuma ait parsiyel nöromüsküler blok belirtileri bakımından gözlem altında tutularak, mevcut belirtiler kaydedildi. İndüksiyon ve endotrakeal entübasyonu takiben, CO₂ absorbanlı, yarı kapalı, dolanımlı sistemde % 50 N₂O + % 50 O₂ + % 1.5-0.5 halotanla anestezi idamesine geçildi. Spontan solunumun geri döndüğü anda (ortalama olarak birinci doz süksinilkolinden 5-7 dakika sonra) 50 mg lık ikinci süksinilkolin dozu intravenöz olarak yapıldı.

Tüm hastaların anestezi indüksiyonu ve pankuronium verilmesinden önce (A evresi), birinci doz süksinilkolinden sonra (B evresi) ve ikinci doz süksinilkolinden sonra (C evresi) elektrokardiyografileri çekildi. Elektrokardiyografiler birinci ve ikinci dozdan sonra kalp hızı değişikliklerinin en belirgin olduğu anda alındı. Çalışma sırasında izlenen yol Şekil 1 de şematize edildi.

Bu çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde eşlerarası farkın önemlilik testi, ortalamalararası farkın önemlilik testi ve chi-square testi kullanıldı.



BULGULAR

Kalp Hızı : Grupların kalp hızı ortalama değerleri Tablo I de görülmektedir.

Tablo I : Kalp hızı (vuru/dk) değerleri

Gruplar	EVRELER		
	A	B	C
I	104.8 $\pm$ 2.87	97.3 $\pm$ 3.31	71.4 $\pm$ 5.6
II	95.1 $\pm$ 5.09	95.6 $\pm$ 6.7	72.7 $\pm$ 2.8
III	94.4 $\pm$ 5.58	101.1 $\pm$ 5.21	85.9 $\pm$ 7.25
IV	81.9 $\pm$ 3.94	82.0 $\pm$ 4.61	81.0 $\pm$ 3.94
V	91.7 $\pm$ 5.26	93.0 $\pm$ 5.46	94.4 $\pm$ 5.86
VI	101.2 $\pm$ 6.84	109.3 $\pm$ 5.89	114.8 $\pm$ 7.41

Değerler ortalama kalp hızı $\pm$ standart hatayı göstermektedir.

A,B ve C evrelerindeki kalp hızı ortalama değerleri arasındaki farklılıklar Tablo II de sunulmaktadır.

Tablo I,II ve Şekil 2 de görüldüğü gibi kontrol grubunda (Grup I), ikinci doz süksinilkolinden sonra kalp hızı, birinci doz sonrası ve indüksiyon öncesi kalp hızı değerlerine göre önemli derecede azalmakta ve bu azalış istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmaktadır ($p < 0.005$). Pankurinium uygulanan gruplardan II ve III. gruplarda ikinci

doz süksinilkolinden sonra kalp hızı birinci dozdan sonrakine göre azalmakta, buna karşın, IV,V ve VI. gruplarda önemli bir azalış görülmemektedir. 0.001, 0.02 ve 0.03 mg/kg dozlarında pankuronium ikinci doz bradikardisini önlemekte, 0.008 ve 0.009 mg/kg pankuronium ise önleyememektedir.

Tablo II : Kalp hızı (vuru/dk), eşlerarası farkın önemlilik testi sonuçları

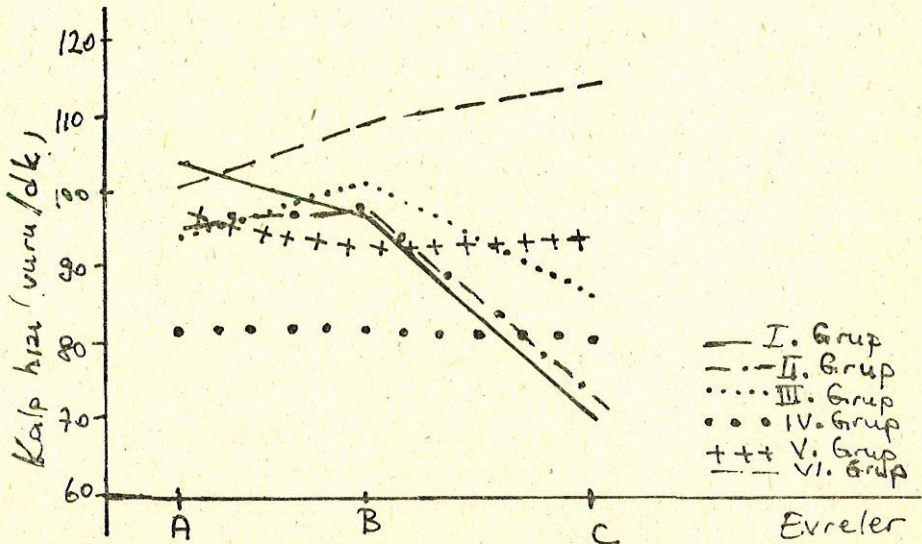
Gruplar	EVRELER		
	B-A	C-B	C-A
I	-7.5 $\pm$ 2.72*	-25.9 $\pm$ 5.67*	-33.4 $\pm$ 5.68*
II	0.5 $\pm$ 4.29	-21.9 $\pm$ 4.50*	-22.4 $\pm$ 4.19*
III	6.7 $\pm$ 4.2	-15.2 $\pm$ 6.52*	-8.5 $\pm$ 7.6
IV	0.1 $\pm$ 5.72	-1.5 $\pm$ 3.79*	-0.9 $\pm$ 4.39
V	1.3 $\pm$ 0.84	1.4 $\pm$ 2.39+	2.7 $\pm$ 2.53
VI	10.1 $\pm$ 4.96*	5.5 $\pm$ 7.77+	13.6 $\pm$ 8.42

Değerler ortalama farklılık $\pm$ standart hatayı göstermektedir.

* $p < 0.005$ Eşlerarası farkın önemlilik testi sonuçlarına göre anlamlı.

+ $p < 0.005$, I. Grupla karşılaştırıldığında, ortalamalararası farkın önemlilik testi sonuçlarına göre anlamlı.

Grupların kalp hızı değerleri grafiği ŞEKİL 2 de görülmektedir.



Aritmi ve Asistoli : İkinci doz süksinilkolin verilmesini takiben, kontrol grubunda dahil olmak üzere hastalarımızın hiçbirinde aritmi ve asistoliye rastlanmamıştır.

Parsiyel Nöromüsküler Blok Belirtileri : Pankuronium uygulamasından üç dakika sonra, pankuroniuma bağlı olarak ortaya çıkan parsiyel nöromüsküler blok belirtilerinin gruplara göre dağılımı Tablo III de belirtilmiştir.

Tablo III : Parsiyel nöromüsküler blok belirtilerinin gruplara göre dağılımı.

	G R U P L A R				
	II	III	IV	V	VI
Pank. dozu (mg/kg)	0.008	0.009	0.01	0.02	0.03
Belirtiler					
Solunum güçlüğü	—	—	—	—	—
Rahatsızlık hissi	—	—	—	6 hast.*	10 hast.*
Görme bulanıklığı	—	—	—	3 hast.	8 hast.*
Göz kapaklarında ağırlaşma	—	—	—	5 hast.*	10 hast.*

* $p < 0.05$, Chi-square testi sonuçlarına göre anlamlı.

Nisbeten küçük dozların kullanıldığı II,III ve IV. gruplarda parsiyel nöromüsküler blok belirtilerine rastlanmamaktadır. V ve VI. gruplarda ise, solunum güçlüğü dışında kalan bütün parsiyel nöromüsküler blok belirtilerine rastlanmaktadır.

TARTIŞMA

Süksinilkolin bradikardi ve asistolisi, erişkinlerde genellikle ikinci dozdan sonra ortaya çıkmaktadır. Oysa, dijitalize hastalarda, çocuklarda ve nisbeten tek kerede yüksek dozların uygulandığı durumlarda birinci dozdan sonra da görülebilmektedir (3,5,7).

Süksinilkolinin hangi etki mekanizması ile kalp hızı ve ritmini değiştirdiği henüz kesin olarak açıklanamamaktadır. Bu etkiyi açıklamak için pek çok çalışma yapılmış ve bazı varsayımlar öne atılmıştır. Bunlardan en çok taraftar bulanı, süksinilkolin ve asetilkolin arasındaki yapısal benzerliğe dayandırılmaktadır. Bu varsayıma göre süksinilkolin, yapısal benzerlik nedeni ile kalpteki müskarinik reseptörlerle etkileşerek bradikardi ve aritmeye neden olmaktadır (14).

Diğer bazı araştırmacılar ise süksinilkolinin, afferent vagal yolları uyarak bradikardi ve aritmi oluşturduğunu savunmaktadırlar (7).

İntravenöz olarak uygulanan atropin, süksinilkolin bradikardisini ortadan kaldırmaktadır (3,7,14). Atropinin başlıca etki yerinin sinoatrial nod olduğuna dikkati çeken bazı araştırmacılar, süksinilkolinin de vagal yol üzerinde aynı bölge üzerine etkili olması olasılığı üzerinde durmaktadırlar (7). Nitekim, trimetazan ve hegzametonyum gibi gangliyon blokörlerinin, süksinilkolinin oluşturduğu kardiyak etkileri ortadan kaldırmaları, bu araştırmacıların varsayımlarını desteklemektedir (7,14).

Süksinilkolin enjeksiyonunu takiben, nadir de olsa, bradikardi ve ritm bozukluğu dışında ciddi hemodinamik kriz ve kardiyak arreste de rastlanılmaktadır. Bu durum daha ziyade, yanıklı, tetanuslu, travmalı, polinevropatili, spinal kord veya aşağı nöron harabiyeti olan hastalar ile daha önce radyoterapi yapılanlarda ortaya çıkmaktadır (1,2,4,9,10,11,13). Hemodinamik kriz veya kardiyak arrestten hiperkalsemi sorumlu tutulmaktadır. Spinal kord veya motor nöron harabiyeti olanlarda, denerve kas liflerindeki asetilkolin reseptörlerinin sayısal olarak arttığı ve süksinilkolinin bu reseptörler ile etkileşimi sonucu meydana gelen aşırı depolarizasyonun hiperkalsemiyi doğurduğu ileri sürülmektedir (10).

Travmalı ve özellikle yanıklı hastalarda, süksinilkolin enjeksiyonunu takiben plazma potasyum düzeyinin arttığı ve bu artışın üç, beş dakika içerisinde kritik bir düzeye ulaşarak fibrilasyona neden olduğu bilinmektedir (2,13).

Öte yandan, bazı araştırmacılar, süksinilkolin verilmesinden sonra, norepinefrin ve epinefrin salgılanmasının arttığını ve bu artışın hemodinamik kriz meydana gelmesinde hiperkalsemiye yardımcı olduğunu bildirmektedirler. Aynı araştırmacılar, hipoksemi, hiperkarbi, asidoz ve miyokardi hassaslaştıran bir inhalasyon anestezisi kullanıldığı durumlarda, süksinilkoline bağlı katekolamin salgılanmasındaki artışın kolaylıkla tehlikeli etkiler doğurabileceğini vurgulamaktadırlar (8,10).

Buraya kadar bildirilen çalışmalar daha ziyade süksinilkoline bağlı kardiyak etkilerin mekanizmasını açıklamaya yönelik çalışmalardır. Oysa, süksinilkolinin oluşturduğu ritm ve hız değişikliklerinin önlenmesi konusunda pek fazla çalışmaya rastlanmamaktadır. Bu konuda, literatür taramasında yalnızca Mathias ve arkadaşları (7)

ile Jorgensen ve arkadaşlarının (6) yaptığı iki çalışma dikkati çekmektedir.

İlk defa Mathias ve arkadaşları (7), süksinilkolinden önce çok düşük dozlarda alkuronium, c - toksiferin, tubokürarin gibi bazı non-depolarizan ajanların verilmesinin süksinilkolin bradikardi ve aritmisini önlemede etkin olduğuna değinmişlerdir. Bu araştırmacılar, birinci dozdan sonraki ilk beş dakikalık sürenin çok kritik olduğunu ve ikinci doz süksinilkolinin bu kritik dönemde yapılmasının bradikardi ve aritmi görülme olasılığını arttıracaklarını vurgulamaktadırlar. Bunlara göre, birinci doz kardiyak vagal reseptörleri ilk beş dakika içinde ikinci dozun etkilerine karşı hassaslaştırmaktadır.

Mathias ve arkadaşları (7), bazı non-depolarizan ajanların süksinilkolinden önce verilmesinin süksinilkolin bradikardi ve aritmisini önlemede etkin olduğunu saptamalarına karşın, depolarizan ajanın bizzat kendisine bağlı olarak meydana gelebilecek nöromüsküler blok belirtilerini araştırmamışlardır. Oysa, Jorgensen ve arkadaşları (6), bu konuyuda araştırmışlardır. Bu bakımdan bizim çalışmamız daha çok Jorgensen ve arkadaşlarının (6) çalışmalarına benzemektedir.

Non-depolarizan ajanların hangi mekanizma ile süksinilkolin bradikardi ve aritmisini önlediği kesin olarak bilinmemektedir. Mathias ve arkadaşlarına göre (7), non-depolarizan ajanlar, ya vagal uyarıların normal iletimini etkilemeksizin süksinilkolinin otonom gangliyonu uyarıcı etkisini ortadan kaldırmakta, yada karotid sinüs baroreseptörleri gibi periferik duyuşal reseptörlerin süksinilkolin tarafından uyarılmasını (refleks bradikardi) önlemektedirler. Jorgensen ve arkadaşları (6), non-depolarizan ajanın süksinilkolinin kardiyak etkilerini önlediğini saptamalarına karşın, bu etkinin hangi mekanizma ile oluştuğuna değinmemektedirler.

Etki mekanizması ne olursa olsun, süksinilkolinden önce küçük dozlarda verilen non-depolarizan ajanlarla süksinilkolin bradikardi ve aritmisinin ortadan kaldırılması ve hastaların tehlikeden korunması oldukça önemli bir bulgudur.

Bizim kendi çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre de, indüksiyondan üç dakika önce verilen 0.01, 0.02 ve 0.03 mg/kg gibi küçük dozlarda pankuronium, süksinilkoline bağlı bradikardi ve aritmiyi önlemektedir. 0.02 ve 0.03 mg/kg dozlarında pankuronium parsiyel nöromüsküler blok belirtilerinden bazılarını ortaya çıkarmakla bir-

likte, kısa süre içerisinde indüksiyona geçilmesi nedeni ile bu durum pek önemli görülmemektedir. Bu yöntemin önemli bir komplikasyonu olmaması ve uygulama kolaylığı nedeni ile önerilebileceği kanısındayız.

ÖZET

Çalışmamız, tiyopental-nitroz oksit-halotan anestezisi sırasında indüksiyondan önce verilen pankuroniumun süksinilkoline bağlı bradikardi ve aritmiyi önlemede etkin olup olmadığını saptamak amacı ile yapılmıştır.

Cerrahi girişim uygulanan, 24 ü kadın, 36 sı erkek dolaşım ve solunum sisteminde hiçbir patolojisi olmayan 60 erişkin hasta 6 gruba ayrılmıştır. Her grup 10 hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubu olan I. grup dışında kalan gruplara sırası ile, indüksiyondan üç dakika önce, 0.008, 0.009, 0.01, 0.03 mg/kg dozlarında pankuronium verilmiştir. Daha sonra tiyopental ve süksinilkolin ile indüksiyona geçilmiştir. İndüksiyondan 5-7 dakika sonra ikinci doz süksinilkolin enjeksiyonu yapılmıştır. İkinci dozdan sonra kalp hızı ve ritminde meydana gelen değişiklikler bir elektrokardiyogram ile kaydedilmiştir. Ayrıca, indüksiyona başlamadan önce hastalar parsiyel nöromüsküler blok belirtileri bakımından da araştırılmıştır.

İndüksiyondan önce, birinci ve ikinci doz süksinilkolinden sonra saptanan kalp hızındaki değişiklikler istatistiksel olarak da değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak indüksiyondan üç dakika önce verilen pankuroniumun süksinilkoline bağlı bradikardi ve aritmiyi önlemede etkin olduğu saptanmıştır. Ancak 0.02 mg/kg üzerindeki dozların parsiyel nöromüsküler bloğa neden olabileceği görülmüştür.

SUMMARY

Pretreatment of succinylcholine bradycardia with pancuronium

Our study was performed to evaluate whether pretreatment with pancuronium is effective in the prevention of succinylcholine induced bradycardia and arrhythmia during thiopental-nitrous oxide anesthesia.

Sixty adult patients freeform circulatory and respiratory disorders (24 females and 36 males) who underwent surgical operations have been divided into six groups. Each group consisted of 10 patients.

Other group, except group I which is control, being given pancuronium 0.008 0.009 0.01, 0.02 and 0.03 mg/kg respectively 3 minutes before induction of anesthesia. Thereafter induction was performed with thiopental and succinylcholine. Five to seven minutes after induction, the second dose of succinylcholine was injected. Changes in the heart rate and rhythm occurring after the second dose of succinylcholine were recorded with an electrocardiogram. In addition, the patients were examined for sign of partial neuromuscular blockade just before induction of anesthesia.

The changes of heart rate obtained before induction, after first and second dose of succinylcholine were also evaluated statistically.

In conclusion, it has been shown that pretreatment with pancuronium injected 3 minutes before induction is effective in the prevention of succinylcholine bradycardia and arrhythmia. However the largest dose of pancuronium (0.02 mg/kg) may cause partial neuromuscular blockade.

KAYNAKLAR

1. Belin RP, Karleen CI. Cardiac arrest in the burned patient following succinylcholine administration. *Anesthesiology* 1966, 27 : 516-18.
2. Birch AA, Mitchell GD, Playford GA, Lang CA. Changes in serum potassium response to succinylcholine following trauma. *JAMA* 1969; 210 : 490-93.
3. Collins VJ. Principles of anesthesiology. Philadelphia : Lea-Febiger, 1976; 594-637.
4. Cooperman LH. Succinylcholine induced hyperkalemia in neuromuscular disease. *JAMA* 1970; 213 : 1867.
5. Gray TC. Pharmacology of clinically used drugs. In : General Anesthesia. Vol : 1, Ed : TC Gray. JF Nunn. London : Butterworths Co., 1975; 584-97.
6. Jorgensen BJ, Eikard B, Rasmussen JP, Viby-Mogensen J. Thiopentone-nitrous oxide-halothane anesthesia and suxamethonium : pretreatment with pancuronium and gallamine. *Br. J. Anaest.* 1980; 52 : 1277-81.
7. Mathias JA, Evans-Prosser CDG, Churchill-Davidson HC. The role of non-depolarizing drugs in the prevention of suxamethonium bradycardia. *Br. J. Anaest.* 1970; 42 : 609-13.
8. McCullough LS, Nigrovic V, Wajkol A, Levin JA, Martin JT. Release of catecholamines by succinylcholine in man. *Anaest. Analg.* 1982; 61 : 203.

9. Mazze RI, Escue HM, Houston JB. Hypercalemia and cardiovascular collapse following administration of succinylcholine to traumatized patients. *Anesthesiology* 1969; 3-540.
10. Nigrovic V, McCullough LS, Wajkol A, Levin JA, Martin JT. Succinylcholine-induced increases in plasma catecholamine levels in humans. *Anaest. Analg.* 1983; 62 : 627-32.
11. Roth F, Wuthrich H. The clinical importance of hypercalemia following suxamethonium administration. *Brit. J. Anaesth.* 1969; 41 : 311-6.
12. Tobey RE. Paraplegia, succinylcholine and cardiac arrest. *Anesthesiology* 1970; 32 : 359-64.
13. Tolmie JD, Joyce TH, Mitchell GD. Succinylcholine danger in the burned patient. *Anesthesiology* 1967; 28 : 467.
14. Wylie WD, Churchill-Davidson HC. *A practice of anaesthesia.* Fourt Edition. London : Lloyd-Luke, 1978; 864-911.